

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

☒ Select All

☒ Clear Selections




Format

Full

1. ☒ 11/19/1

003445515

WPI Acc No: 1982-02541J/198248

**Aminoglycoside antibiotic flavanoid phosphate derivs. -  
useful as insoluble depot antibiotics**

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE )

Inventor: DINGELDEIN E; KIRCHLECHN R; ORTH D; ROGALSKI W; WAHLIG H

Number of Countries: 017 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 65123	A	19821124	EP 82103471	A	19820424	198248 B
DE 3206725	A	19821202				198249
ZA 8203325	A	19830131				198317
JP 58059995	A	19830409				198320
ES 8307097	A	19831016				198405
HU 28592	T	19831228				198406
EP 65123	B	19840725				198430
DE 3260448	G	19840830				198436
IL 65749	A	19850531				198531
CA 1196628	A	19851112				198550
US 4617293	A	19861014	US 84613131	A	19840523	198644

Priority Applications (No Type Date): DE 3206725 A 19820225; DE 3118856 A 19810513

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; US 3091572

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 65123 A G 20

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL

EP 65123 B G

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

Abstract (Basic): EP 65123 A

Flavanoid phosphates (I) of aminoglycoside antibiotics (II) are claimed, esp. the hesperidin phosphates of gentamycin, neomycin, paromomycin, sisomycin, amikacin, tobramycin, dibekacin and streptomycin.

(I) are prepd. by reacting a water-soluble (e.g. sulphate)salt of (II) with the corresp. flavanoid phosphate or a water-soluble salt thereof. For pharmaceutical use, (I) can be formulated with one or more solid, semi-solid or liq. carriers or adjuvants, opt. together with other active ingredients, e.g. in the form of capsules, powder-filled ampoules, implants or esp. fibrin-antibiotic gels of the type described in WP8100516.

(I) have low solubility and are thus useful as depot forms of (II), esp. in the form of novel fibrin-antibiotic gels, e.g. for treatment of bone infections.

Abstract (Equivalent): EP 65123 B

Flavanoid phosphates (I) of aminoglycoside antibiotics (II) are claimed, esp. the hesperidin phosphates of gentamicin, neomycin, paromomycin, sisomycin, amikacin, tobramycin, dibekacin and



streptomycin.

(I) are prepd. by reacting a water-soluble (e.g. sulphate) salt of (II) with the corresp. flavanoid phosphate or a water-soluble salt thereof. For pharmaceutical use, (I) can be formulated with one or more solid, semi-solid or liq. carriers or adjuvants, opt. together with other active ingredients, e.g. in the form of capsules, powder-filled ampoules, implants or esp. fibrin-antibiotic gels of the type described in WP8100516.

(I) have low solubility and are thus useful as depot forms of (II), esp. in the form of novel fibrin-antibiotic gels, e.g. for treatment of bone infections. (20pp)

Abstract (Equivalent): US 4617293 A

Flavonoid phosphates of aminoglycoside antibiotics or mixts. are new. Pref. the flavonoid phosphate is phosphoric acid half ester of hydroxy-flavane, -flavene, -flavanone, -flavone, -or -flavilium salt or is hesperidin phosphate and aminoglycoside antibiotic contg. deoxystreptomycin e.g. gentamycin or neomycin hesperidinphosphate. Pharmaceutical compsns. may be above as component of fibrin antibiotic gel formed by mixing fibrinogen and thrombin solns. with flavonoid phosphates of aminoglycoside antibiotics.

USE - Compsn. gives localised continuous release at a suitable rate and depot effect of antibiotic to treat bone defects and infections. Better than simple salts or fatty or sulphonic acids. Dosage unit 5-1000(10-500)mg. (6pp)

Title Terms: AMINO; GLYCOSIDE; ANTIBIOTIC; FLAVANOID; PHOSPHATE; DERIVATIVE ; USEFUL; INSOLUBLE; DEPOT; ANTIBIOTIC

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): A61K-009/08; A61K-031/70; A61K-047/00; A61L-015/00; C07H-015/20; C07H-017/06

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-Z

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F113 F121 F123 F199 G037 G563 H1  
H100 H101 H102 H121 H122 H162 H181 H182 H4 H403 H405 H421 H423 H424  
H461 H463 H481 H482 H522 H523 H8 J011 J361 J411 K0 L250 L299 L8 L812  
L814 L817 L818 L821 L822 L831 L834 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211  
M240 M273 M280 M281 M282 M311 M312 M313 M320 M321 M322 M323 M331  
M332 M340 M342 M349 M373 M381 M391 M392 M393 M413 M510 M522 M523  
M530 M540 M541 M630 M710 M771 M903 P220 R052 V0 V000 V010 V040 V071  
V141 V160 V190 V192 V200  
\*02\* B615 B702 B713 B720 B815 B832 D013 D023 D120 F011 F012 F013 F014  
F015 F016 F019 F123 F199 G015 G100 H4 H405 H424 H5 H522 H541 H8 J5  
J521 K0 L8 L814 L816 L822 L831 M1 M113 M125 M141 M210 M211 M240 M272  
M281 M311 M321 M342 M373 M391 M411 M511 M522 M531 M540 M650 M710  
M771 M903 R052

Derwent Registry Numbers: 0149-S; 1684-S; 2067-S

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>	<input type="button" value="Display Selected"/>	<b>Format</b>
					Full

© 2001 The Dialog Corporation plc

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3206725 A1**

⑳ Aktenzeichen:  
㉔ Anmeldetag:  
㉕ Offenlegungstag:

P 32 06 725.9  
25. 2. 82  
2. 12. 82

A 34525

⑤① Int. Cl. 3:  
**C07H 15/22**

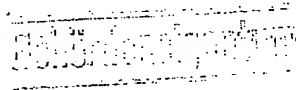
A 61 K 31/71  
A 61 L 15/00  
A 61 L 15/03  
C 07 H 15/00  
C 07 H 17/00

㉒ Innere Priorität: 13.05.81 DE 31188567

㉑ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt, DE

㉑ Erfinder:

Wahlig, Helmut, Dr., 6100 Darmstadt, DE; Dingeldein,  
Elvira, Dr., 6072 Dreieich, DE; Kirchlechner, Richard, Dr.,  
6146 Alsbach, DE; Orth, Dieter, Dr., 6100 Darmstadt, DE;  
Rogalski, Werner, Dr., 6146 Alsbach, DE



⑤④ **Schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika**

Neue schwer lösliche Flavonoidphosphate von Aminoglyko-  
sidantibiotika, insbesondere Hesperidinphosphate wie Genta-  
mycin-hesperidinphosphat, bewirken eine langsame Freiset-  
zung dieser Antibiotika. (32 06 725)

DE 3206725 A1

DE 3206725 A1

25.02.88

3206725

Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
D a r m s t a d t

Patentansprüche:

1. Flavanoidphosphate von Aminoglykosidantibiotika.
2. Hesperidinphosphate von Aminoglykosidantibiotika.
3. Gentamycin-hesperidinphosphat.
4. a) Neomycin-hesperidinphosphat.  
b) Paromomycin-hesperidinphosphat.  
c) Sisomycin-hesperidinphosphat.  
d) Amikacin-hesperidinphosphat.  
e) Tobramycin-hesperidinphosphat.  
f) Dibekacin-hesperidinphosphat.  
g) Streptomycin-hesperidinphosphat.

5. Verfahren zur Herstellung von Flavanoidphosphaten von Aminoglykosidantibiotika, dadurch gekennzeichnet, daß man ein wasserlösliches Salz eines Aminoglykosidantibiotikums mit einem Flavanoidphosphat oder einem seiner wasserlöslichen Salze umsetzt.
6. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.
7. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums.
8. Fibrin-Antibiotikum-Gel mit einem Gehalt an mindestens einem Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums.
9. Flavanoidphosphate von Aminoglykosidantibiotika zur Bekämpfung von Krankheiten.
10. Verwendung von Flavanoidphosphaten von Aminoglykosidantibiotika bei der Bekämpfung von Krankheiten.

### Schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika

Die Erfindung betrifft neue schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika.

5 Aminoglykosidantibiotika wie Gentamycin oder Tobramycin werden üblicherweise in Form ihrer Sulfate verwendet, die in Wasser leicht löslich sind. Die Antibiotika werden schnell aus ihnen freigesetzt und verteilen sich im Körper. Dieses Verhalten ist in manchen Fällen von Nachteil, wenn nämlich eine lokal begrenzte Infektion bekämpft  
10 werden soll, z.B. ein infizierter Knochen. In diesen Fällen sind schwerer lösliche Salze erwünscht, aus denen das Antibiotikum langsamer freigesetzt wird und die daher eine gewisse Depotwirkung entfalten können.

Einige schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika  
15 sind bekannt. So sind z.B. in der US-PS 3 091 572 verschiedene schwer lösliche Salze des Gentamycins erwähnt (z.B. Salze mit Fettsäuren, die 8 oder mehr C-Atome enthalten, wie Laurin-, Stearin-, Palmitin- oder Ölsäure, Aralkansäuren wie Phenylbuttersäure, Arylcarbonsäuren wie  
20 Naphthalin-1-carbonsäure, Schwefel- und Sulfonsäuren wie Laurylschwefelsäure, Dodecylbenzolsulfonsäure).

Es hat sich gezeigt, daß diese Salze bei ihrer Anwendung gewisse Nachteile aufweisen. So zeigen sie eine wachsartige, deutlich hydrophobe Beschaffenheit, die ihre  
25 galenische Verarbeitung erschwert.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Salze von Antibiotika aufzufinden, die schwer löslich sind und



die die nachteiligen Eigenschaften der bekannten Antibiotika-Salze nicht oder nur in geringerem Ausmaß aufweisen. Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der neuen Salze gelöst.

- 5 Es wurde gefunden, daß eine langsamere Freisetzung der Antibiotika erzielt werden kann, wenn man an Stelle der genannten Sulfate oder anderer leichtlöslicher Salze die schwer löslichen Flavanoidphosphate, insbesondere die Hesperidinphosphate der Aminoglykosidantibiotika einsetzt.
- 10

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Flavanoidphosphate, insbesondere die Hesperidinphosphate von Aminoglykosidantibiotika.

- 15 Als anionische Komponenten der erfindungsgemäßen Salze eignen sich saure Phosphorsäureester von Hydroxyflavanoiden, z.B. von Hydroxy-flavanen, -flavenen, -flavanonen, -flavonen oder -flavyliumsalzen. Die Flavanon- und Flavonderivate sind bevorzugt.

- 20 Dabei können die Hydroxyflavanoide eine oder mehrere, z.B. 1,2,3,4,5,6 oder 7, vorzugsweise 1,2,3 oder 4, Hydroxygruppen enthalten, die vorzugsweise phenolischer Art sind, aber auch alkoholischer Art sein können. Sie stehen in der Regel in 3-, 5-, 6-, 7-, 3'- und/oder 4'-Stellung des Flavansystems, können aber auch
- 25 in 4-, 8-, 2'-, 5'- oder 6'-Stellung stehen. Bevorzugt sind die 3'- und die 5-Stellung. Von den Hydroxygruppen können eine oder mehrere mit Phosphorsäure verestert sein. So können z.B. der 3'- und der 5-Monophosphorsäureester sowie der 3',5'-Diphosphorsäure-
- 30 ester des Hesperidins als Salzbildungskomponenten

verwendet werden. Der Ausdruck "Hesperidinphosphorsäure" soll sich im folgenden auf den 3',5-Diphosphorsäureester beziehen, der Ausdruck "Hesperidinphosphate" auf die davon abgeleiteten Salze.

- 5      Außer den phosphorylierten und freien OH-Gruppen können die Flavanoidphosphorsäuren weitere Substituenten tragen, z.B. veretherte OH-Gruppen wie Alkoxygruppen mit vorzugsweise 1 - 4 C-Atomen, vor allem Methoxygruppen (in der Regel nicht mehr als drei, vorzugsweise
- 10      eine, bevorzugt in der 4'-Stellung, aber auch in der 3-, 3'-, 5-, 6- und/oder 7-Stellung), sowie insbesondere glykosidierte OH-Gruppen. Diese können mit Mono-, Di-, Tri- oder Tetrasacchariden glykosidiert sein. Als Glykosid-komponenten bevorzugt sind Monosaccharide
- 15      wie D-Glucose, ferner D-Galactose, D-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, D-Xylose, D-Apiose, L-Rhamnose und L-Arabinose, sowie Disaccharide wie Rhamnosylglucosen, besonders bevorzugt Rutinose und Neohesperidose, ferner z.B. Rungiose, Robinobiose, Sophorose, Gentiobiose,
- 20      Apiobiose, Vicianose, Sambubiose, Primverose oder Latyrose. Glykosidierte OH-Gruppen stehen vorzugsweise in 7 und/oder 3-Stellung; in der Regel sind höchstens 2, vorzugsweise eine glykosidierte OH-Gruppe im Molekül der Flavanoidphosphorsäure vorhanden. Weitere mögliche
- 25      Substituenten (in der Regel nicht mehr als 3, vorzugsweise nur einer) sind z.B. Alkyl mit z.B. 1 - 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Halogen, vorzugsweise F oder Cl, Hydroxyalkoxy mit z.B. 1 - 4 C-Atomen, vorzugsweise 2-Hydroxyethoxy.
- 30      Als Flavanoidphosphate eignen sich im einzelnen z.B. saure Phosphorsäureester von Hydroxyflavanen wie

- 6-Hydroxy-4'-methoxyflavan, 6-Hydroxy-3,4'-dimethoxyflavan, 6-Hydroxy-4'-methoxy-3-methyl-flavan, Catechin ((+)-3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavan), Leucocianidol (3,3',4,4',5,7-Hexahydroxyflavan), und deren Glykosiden wie 2,3,3',4,4',5,7 — Heptahydroxyflavanglucosid; Hydroxyflavanonen wie Liquiritigenin (4',7-Dihydroxyflavanon), Pinocembrin (Dihydrochrysin, 5,7-Dihydroxyflavanon), Naringenin (4',5,7-Trihydroxyflavanon), Eriodictyol (3',4',5,7-Tetrahydroxyflavanon), Dihydroquercetin (Taxifolin, 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavanon), 6-Hydroxy-4'-methoxyflavanon, Sakuranetin (4',5-Dihydroxy-7-methoxyflavanon), Isosakuranetin (5,7-Dihydroxy-4'-methoxyflavanon), Hesperetin (3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxyflavanon), Silibinin (2-trans-2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)-3,5,7-trihydroxychroman-4-on), und deren Glykosiden wie Pinocembrin-7-rutinosid, Sarothanosid (Pinocembrin-7-neohesperidosid), Salipurposid (Naringenin-5-glucosid), Prunin (Naringenin-7-glucosid), Narirutin (Naringenin-7-rutinosid), Naringin (Naringenin-7-neohesperidosid), Eriodictin (Eriodictyol-7-rhamnosid), Eriocitrin (Eriodictyol-7-rutinosid), Eriodictyol-7-neohesperidosid, Didymin (Isosakuranetin-7-rutinosid), Poncirin (Isosakuranetin-7-neohesperidosid), Persicosid (Hesperitin-glucosid), Hesperidin (Hesperetin-7-rutinosid), Neohesperidin (Hesperetin-7-neohesperidosid); Hydroxyflavonen wie Chrysin (5,7-Dihydroxyflavon), Primetin (5,8-Dihydroxyflavon), Galangin (3,5,7-Trihydroxyflavon), Baicalein (5,6,7-Trihydroxyflavon), Apigenin (4',5,7-Trihydroxyflavon), Datiscetin (2',3,5,7-Tetrahydroxyflavon), Lotoflavin (2',4',5,7-Tetrahydroxyflavon), Kämpferol (3,4',5,7-Tetrahydroxyflavon), Fisetin (3,3',4',7-Tetrahydroxyflavon), Luteolin (3',4',5,7-Tetrahydroxyflavon), Scutellarein

- (4',5,6,7-Tetrahydroxyflavon), Morin (2',4,4',5,7-Pentahydroxyflavon), Robinetin (3,3',4',5',7-Pentahydroxyflavon), Quercetin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon), Tectochrysin (5-Hydroxy-7-methoxyflavon),
- 5 Genkwanin (4',5-Dihydroxy-7-methoxyflavon), Acacetin (5,7-Dihydroxy-4'-methoxyflavon), Diosmetin (3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxyflavon), Chrysoeriol (4',5,7-Trihydroxy-3'-methoxyflavon), Rhamnetin (3,3',4',5-Tetrahydroxy-7-methoxyflavon), Isorhamnetin (3,4',5,7-Tetrahydroxy-3'-methoxyflavon), Chlorflavonin (3'-
- 10 Chlor-2',5-dihydroxy-3,7,8-trimethoxyflavon), Eupatorin (3',5-Dihydroxy-4',6,7-trimethoxyflavon und deren Glykosiden wie Chrysin-7-rutinosid, Chrysin-7-neohesperidosid, Apiin (Apigenin-7-apiosylglucosid), Rhoifolin
- 15 (Apigenin-7-neohesperidosid), Isorhoifolin (Apigenin-7-rutinosid), Nicotiflorin (Kämpferol-3-rutinosid), Lespedin (Kämpferol-3,7-dirhamnosid), Robinin (Kämpferol-3-robinosid-7-rhamnosid), Scolymosid (Lonicerin, Luteolin-7-rutinosid), Veronicastrosid (Luteolin-7-neohesperidosid), Quercitrin (Quercetin-3-rhamnosid), Isoquercitrin (Quercetin-3-glucosid), Hyperosid (Quercetin-3-galactosid), Rutosid (Rutin, Quercetin-3-rutinosid), 6-Hydroxymethylrutosid, Monoxerutin
- 20  $\underline{\text{7-(2-Hydroxyethyl)-rutosid}}$ , Ethoxazorutosid  $\underline{\text{4'-O-(2-Morpholinoethyl)-rutosid}}$ , Troxerutin  $\underline{\text{3',4',7-Tris-(2-hydroxyethyl)-rutosid}}$ , Acaciin (Linarin, Acacetin-7-rutinosid), Fortunellin (Acacetin-7-neohesperidosid), Diosmin (Diosmetin-7-rutinosid), Neodiosmin (Diosmetin-7-neohesperidosid), Narcissin
- 30 (Isorhamnetin-3-rutinosid; Hydroxyflavyliumsalzen wie Cyanidin, und deren Glykosiden wie Keracyanin (Cyanidin-3-rutinosid).

- Als Aminoglykosidantibiotika kommen insbesondere diejenigen in Betracht, die eine Desoxystreptamin-Einheit enthalten. Im einzelnen sind besonders bevorzugt Amikacin, Dibekacin, Gentamycin, Neomycine, Paromomycin, Sagamycin, 5 Sisomicin, Streptomycin und Tobramycin, weiterhin sind z.B. bevorzugt Allomycin, Amicetin, Apramycin, Bekanamycin, Betamicin, Butirosin, Destomycin, Everninomycine, Ezomycine, Flambamycin, Fortimycin A und B, Framycetin, Hikizimycin, Homomycin, Hybrimycin, Hygromycin, Kanamycine, 10 Kasugamycin, Lividomycin, Minosaminomycin, Myomycine, Netilmicin, Parvulomycin, Puromycin A, Ribostamycin, Rimocidin, Ristomycin, Ristosamin, Seldomycine, Sorbistin, Spectinomycin, Streptothricin, Tunicamycin und Verdamycin sowie deren Epimeren und Derivate, soweit sie basisch sind.
- 15 Da einige dieser Antibiotika, z.B. Gentamycin, bekanntlich keine einheitlichen Substanzen sind, sondern Gemische (Gentamycin z.B. ein Gemisch der Verbindungen Gentamycin C 1, Gentamycin C 2 und Gentamycin C 1a) darstellen, sind auch die Flavanoidphosphate in einzelnen 20 Fällen keine einheitlichen Substanzen, sondern Gemische. Da außerdem viele der genannten Antibiotika, z.B. alle Gentamycine, mehrere basische Stickstoffatome enthalten und da andererseits Flavanoidphosphorsäuren wie Hesperidinphosphorsäure mehrbasige Säuren sind, ist es außerdem 25 möglich, daß sich saure, neutrale und/oder basische Salze bilden. Alle diese möglichen Salze und ihre Gemische untereinander sind in der Definition "Flavanoidphosphate von Aminoglykosidantibiotika" eingeschlossen.
- 30 Bevorzugt sind die neutralen Salze und diese enthaltende Gemische; im Fall der Gentamycin-hesperidinphosphate ist z.B. besonders bevorzugt das Salz (Gemisch) aus 2 Mol Gentamycin und 5 Mol Hesperidinphosphorsäure. ("Neutral" bedeutet hier, daß auf jeden Phosphorsäurerest eine basische Aminogruppe entfällt).

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Flavanoidphosphaten von Aminoglykosidantibiotika, dadurch gekennzeichnet, daß man ein wasserlösliches Salz eines Aminoglykosidantibiotikums mit einem Flavanoidphosphat oder einem seiner wasserlöslichen Salze umsetzt.

Diese Herstellung erfolgt in an sich bekannter Weise, etwa durch Zusammengeben einer wässrigen Lösung des wasserlöslichen Salzes des Antibiotikums (z.B. Gentamycinsulfat) mit einer wässrigen Lösung des Flavanoidphosphats oder eines seiner wasserlöslichen Salze (z.B. des Dinatriumsalzes), zweckmäßig unter Rühren bei Raumtemperatur. Zur Verbesserung der Löslichkeit kann auch ein organisches Lösungsmittel zugesetzt werden, z.B. ein Alkohol wie Ethanol. Die gebildeten Flavanoidphosphate sind in Wasser schwer löslich und können durch Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der genannten Flavanoidphosphate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens ein Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums.

25.00.88

3206725

- 10 -

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),  
5 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.  
10 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder.  
15 Implantate, die sich z.B. zur Behandlung des infizierten Knochens eignen, sind von besonderer Bedeutung. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen  
20 Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können,  
25 falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. leicht lösliche Salze der gleichen oder anderer Antibiotika, um zusätzlich zu dem Depot-Effekt, der durch die Flavanoidphosphate bewirkt wird, eine systemische Wirkung zu erzielen.

30

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein neues Fibrin-Antibiotikum-Gel, das mindestens ein Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums enthält.

5 Fibrin-Antibiotikum-Gele, die als Antibiotikum Tobramycin, Gentamycin und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze enthalten, sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 81/00516 bekannt. Als physiologisch unbedenkliche Salze der beiden Antibiotika sind dort spezifisch nur die Sulfate genannt. Diese bekannten  
10 Fibrin-Antibiotikum-Gele, die Tobramycinsulfat oder Gentamycinsulfat enthalten, zeigen jedoch bei der praktischen Anwendung, z.B. bei der Behandlung des infizierten Knochens, den Nachteil, daß die Antibiotika zu schnell aus ihnen freigesetzt werden. Die Antibiotika verteilen sich  
15 im Körper und werden zum Teil ausgeschieden; sie können dann an der eigentlichen Infektionsstelle nicht mehr in dem gewünschten Maße wirksam werden. Das neue Fibrin-Antibiotikum-Gel zeigt diese nachteiligen Eigenschaften der bekannten Gele nicht oder nur in geringerem Ausmaß.

20 Zur Herstellung der Fibrin-Antibiotikum-Gele können die Gentamycinsalze in der so erhaltenen Form oder aber in feinverteilter, z.B. mikronisierter Form eingesetzt werden.

Die Fibrin-Antibiotikum-Gele können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, zweckmäßig durch Mischen  
25 einer Fibrinogenlösung, einer Thrombinlösung und des neuen Flavanoidphosphats eines Aminoglykosidantibiotikums. Das Fibrin wird dabei ausgefällt. Die Thrombinlösung enthält zweckmäßig zusätzlich Aprotinin und/  
30 oder ist mit Calcium-Ionen angereichert, z.B. in Form von  $\text{CaCl}_2$ . Außer den Flavanoidphosphaten werden alle Bestandteile des Gels zweckmäßig in Form



üblicher Handelspräparate verwendet. Es ist möglich, das Gel erst am Ort der Wahl, z.B. unmittelbar in der Knochenhöhle durch Zusatz der Thrombinlösung zu der Fibrinogenlösung zu bilden, wobei das Salz des Antibiotikums vorher entweder der Thrombinlösung oder der Fibrinogenlösung zugesetzt wird. Bevorzugt wird das Gel aber durch extrakorporale Mischung der Bestandteile hergestellt. In beiden Fällen kann man den Gerinnungsvorgang des Fibrins zeitlich steuern, indem man die Konzentration des Thrombins verändert.

Das Fibrinogen kann z.B. als humanes Fibrinogen in Form eines handelsüblichen Kryopräzipitats verwendet werden, das etwa 90 mg/ml thrombinfällbares Protein enthält, oder als Lyophilisat, z.B. aus menschlichem Blut von gepooltem Spenderplasma gewonnen. Das Fibrin-Antibiotikum-Gel enthält zweckmäßig etwa 2 bis etwa 10, vorzugsweise etwa 3 bis 6, Gewichtsprozent Fibrin.

Die Thrombinlösung wird zweckmäßig hergestellt, indem man Thrombin (z.B. in Form eines Pulvers) in einer wässrigen Calciumchlorid-Lösung auflöst. Diese kann z.B. 1000 bis 10000 KIE (Kallikrein-Inaktivator-Einheiten), vorzugsweise etwa 3000, KIE Aprotinin pro ml enthalten. Die Konzentration an Calciumchlorid beträgt vorzugsweise etwa 20 bis 60, insbesondere etwa 40, mMol/l. Die Konzentration des Thrombins liegt vorzugsweise zwischen etwa 10 und etwa 500 NIH-Einheiten pro ml. Man verwendet zur Herstellung des Gels zweckmäßig etwa die gleichen Volumina Fibrinogenlösung und Thrombinlösung.

Das Salz des Antibiotikums wird zweckmäßig in einer auf das Körpergewicht bezogenen Menge eingesetzt, wobei die Tageshöstdosis beachtet werden sollte. Die Konzentration des Antibiotikums in dem Fibrin-Antibiotikum-Gel liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und etwa 10, insbesondere zwischen 1 und 5 Gewichtsprozent, bezogen auf die Base des Aminoglykosidantibiotikums.

5

10

15

Die Gerinnungszeit des Gels hängt von der Thrombin-Konzentration ab. So kann man die plastische Verformbarkeit des entstehenden Gerinnsels für die Dauer von 1/2 bis 1 Minute aufrechterhalten, wenn man eine Thrombin-Konzentration von etwa 150 NIH-Einheiten pro ml verwendet. Die Fließeigenschaften des Gels werden durch niedrigere Thrombinkonzentration (10 - 15 NIH-Einheiten/ml) wesentlich länger aufrechterhalten (etwa bis zu 3 Minuten). Die Fibringerinnung wird dadurch verlangsamt, die Reißfestigkeit des Polymerisats eher erhöht.

20

25

Außer den erfindungsgemäß verwendbaren Salzen können in den Gelen zusätzlich noch andere physiologisch unbedenkliche Gentamycinsalze, z.B. das Sulfat, oder Gentamycin-Base enthalten sein, ferner auch andere Antibiotika, wie Tobramycin, Neomycin, Streptomycin, Penicilline, Bacitracin, Clindamycin und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze. Die Gele können auch weitere Wirkstoffe enthalten.

30

Das Fibrin-Antibiotikum-Gel bei primärer Spongiosaplastik beherrscht nicht nur den Infekt, sondern verbessert auch die osteogenetische Potenz des biologischen Implantates.

Es ist natürlich möglich, auch infektgefährdete Knochen, z.B. nach offenen Frakturen, zur Infektionsverhütung mit dem Fibrin-Antibiotikum-Gel zu behandeln. Dabei wird durch die speziellen Gentamycinsalze ein besonders hoher lokaler Wirkstoff-Spiegel erzielt.

Die verzögerte Freisetzung des Antibiotikums aus den erfindungsgemäßen Fibrin-Antibiotikum-Gelen kann im Vergleich zu der Freisetzung aus mit Gentamycinsulfat erhaltenen Gelen in an sich bekannter Weise nachgewiesen werden, wobei man das freigesetzte Gentamycin vorzugsweise mikrobiologisch bestimmt. Diese Bestimmung kann

in vitro erfolgen, z.B. durch Elution in wässriger Pufferlösung oder tierischem oder menschlichem Serum. Es kann auch nach Implantierung des Gels in vivo oder nach erfolgter Knochen-Operation die Ausscheidungsgeschwindigkeit im Urin oder die zeitliche Veränderung der Konzentration im Serum oder in Geweben in der gleichen Weise bestimmt werden. In-vivo-Versuche können an beliebigen Versuchstieren, z.B. Ratten, Kaninchen oder Hunden, oder am Menschen vorgenommen werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der genannten Flavanoidphosphate bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, sowie ihre Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 und 1000 mg, insbesondere zwischen 10 und 500 mg pro Dosierungseinheit (bezogen auf Antibiotikum-Wirkstoff) verabreicht. Die  
 5 spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Ver-  
 10 abfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die lokale Applikation ist bevorzugt.

15 In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in °C angegeben.

#### Beispiel 1.

Eine Lösung von 7,07 g (10 mMol) Gentamycinsulfat in 200 ml Wasser wird bei 20° unter Rühren mit einer Lösung von 20,4 g (25 mMol) Hesperidin-5,3'-diphosphorsäureester-dinatriumsalz in 600 ml Wasser versetzt.  
 20

Man rührt noch eine Stunde, saugt das erhaltene Gentamycin-hesperidinphosphat (Gentamycin . 2,5 Hesperidinphosphat) ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet über KOH. F. 227 - 229° (Zersetzung);  
 25 IR-Spektrum (in KBr): 3410, 2950, 1637, 1572, 1510, 1440 cm<sup>-1</sup>.

## Beispiele 2 bis 8

Analog Beispiel 1 erhält man aus den berechneten Mengen der Sulfate der entsprechenden Antibiotika und Hesperidin-5,3'-diphosphorsäureester-dinatrium-salz:

2. Neomycin-hesperidinphosphat (= Neomycin . 3 Hesperidinphosphat), F. 228 - 230° (Zersetzung).
3. Paromomycin-hesperidinphosphat (= Paromomycin . 2,5 Hesperidinphosphat), F. 219 - 222° (Zersetzung).
4. Sisomycin-hesperidinphosphat (= Sisomycin . 2,5 Hesperidinphosphat), F. 220 - 221° (Zersetzung).
5. Amikacin-hesperidinphosphat (= Amikacin . 2 Hesperidinphosphat), F. 226 - 229° (Zersetzung).
6. Tobramycin-hesperidinphosphat (= Tobramycin . 2,5 Hesperidinphosphat), F. 228° (Zersetzung).
7. Dibekacin-hesperidinphosphat (= Dibekacin . 2,5 Hesperidinphosphat), F. 230° (Zersetzung).
8. Streptomycin-hesperidinphosphat (= Streptomycin . 3 Hesperidinphosphat), F. 212 - 213° (Zersetzung).

## Beispiel 9

Eine Lösung von 7,07 g Gentamycinsulfat in 200 ml Wasser wird bei 20° unter Rühren zu einer Lösung von 17,5 g (50 mMol) 6-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon-6-phosphorsäure-ester in 150 ml Ethanol und 1600 ml Wasser gegeben. Man rührt noch eine Stunde, saugt das erhaltene Gentamycin-salz des 6-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon-6-phosphorsäure-esters ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet über KOH. F. 210 - 215° (Sintern bei 190°).

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Hesperidinphosphate von Aminoglykosidantibiotika enthalten:

Beispiel A: Kapseln

- 5 Man füllt 10 kg Neomycin-hesperidinphosphat in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln, so daß jede Kapsel Wirkstoff entsprechend 165 mg Neomycin-Base enthält.

Beispiel B: Ampullen

- 10 Man mikronisiert 1 kg Gentamycin-hesperidinphosphat fein, suspendiert in 30 l Sesamöl und füllt in Ampullen ab, die unter sterilen Bedingungen verschlossen werden. Jede Ampulle enthält Wirkstoff entsprechend 10 (40, 80, 120) mg Gentamycin-Base.

Beispiel C: Implantate

- 15 Man mischt 1,54 g mikronisiertes Gentamycin-hesperidinphosphat (entsprechend 0,2 g Gentamycin) mit 8,5 g Silikonkautschuk-Monomerem (Medical Grade Silastic 382, Dow Corning), gibt 2 Tropfen Polymerisationskatalysator hinzu, mischt erneut und formt zu runden Scheiben von  
20 20 mm Durchmesser und 1 mm Dicke. Jede Scheibe enthält 6 mg Gentamycin-Base.

Beispiel D:

Fibrin-Antibiotikum-Gel

Man löst 4 NIH-Einheiten Thrombin (Handelspräparat)  
in 1 ml Aprotinin-Calciumchlorid-Lösung (Handelspräpa-  
5 rat; 3000 KIE/ml Aprotinin in 40 mMol/l  $\text{CaCl}_2$ ) er-  
wärmt die Lösung auf  $37^\circ$ , gibt eine Menge Gentamycin-  
hesperidin-phosphat, die 20 mg Gentamycin-Base ent-  
spricht, hinzu und mischt mit der gleichen Menge vor-  
her auf  $37^\circ$  erwärmten "Fibrinkleber" (Handelspräparat;  
10 hergestellt durch Kältepräzipitation aus humanem Spen-  
derplasma; bei  $-18^\circ$  oder kälter gelagert; 1 ml der Lö-  
sung enthält durchschnittlich 90 mg thrombinfällbares  
Protein, Gesamteiweißgehalt der Lösung etwa 10 Gewichts-  
prozent; etwa 20 - 30 Minuten vor der geplanten Verwen-  
15 dung aufgetaut). Man läßt das Gemisch in Zylindern aus  
rostfreiem Stahl (Innendurchmesser 6 mm, Höhe 10 mm) er-  
starren (1 ml für 3 Zylinder). Die gebildeten Gel-Zy-  
linder werden anschließend aus den Formen ausgestoßen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)